

多发性骨髓瘤蛋白酶体抑制剂类化学仿制药 药学研究考虑

Considerations for the pharmaceutical research of generic proteasome inhibitors for multiple myeloma

那馨竹, 刘建珍, 章俊麟

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京
100163)

NA Xin - zhu, LIU Jian - zhen,
ZHANG Jun - lin

(Centre for Drug Evaluation, National
Medical Products Administration, Beijing
100163, China)

作者简介: 那馨竹(1989 -), 女, 助理研究员,
主要从事化学仿制药审评工作

通信作者: 章俊麟, 副主任药师

Tel: (010) 68586370

E - mail: zhangjl@cde.org.cn

摘要: 多发性骨髓瘤的靶向治疗中蛋白酶体抑制剂已成为当前临床应用的关键药物。本文根据目前已上市的蛋白酶体抑制剂类药物中注射用硼替佐米、注射用卡非佐米、枸橼酸伊沙佐米胶囊在国内外药监局官方网站公开信息等, 提出了三个产品在药学研发中原料药和制剂研究的关注点, 以促进仿制药的上市。

关键词: 蛋白酶体抑制剂; 原料药; 制剂

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.04.022

中图分类号: R969 **文献标志码:** C

文章编号: 1001-6821(2026)04-0590-04

Abstract: Proteasome inhibitors have become key drugs in the targeted therapy of multiple myeloma in current clinical applications. Based on the publicly available information on the domestic and foreign official websites of drug regulatory authorities regarding currently marketed proteasome inhibitor drugs, such as bortezomib for injection, carfilzomib for injection, and ixazomib citrate capsules, this article proposes the key points of attention in the research of drug substances and drug products for these three agents in pharmaceutical development, in order to promote the marketing of generic drugs.

Key words: proteasome inhibitors; drug substances; drug products

1 概述

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种源自骨髓中浆细胞的恶性血液系统疾病。其主要特征为克隆性浆细胞在骨髓中异常增殖, 并分泌单克隆免疫球蛋白(M蛋白), 从而引发一系列临床症状, 包括骨痛、骨折、贫血、高钙血症以及肾功能损害等。该疾病以反复缓解和复发为主要特点, 随着每次后续治疗的实施, 缓解期逐渐缩短, 复发风险相应增加。近年来, 随着新型抗骨髓瘤治疗手段的不断涌现, 全球范围内及中国多发性骨髓瘤患者的生存期均显著延长, 但该疾病目前仍无法完全治愈^[1-2]。

在多发性骨髓瘤的治疗中, 蛋白酶体抑制剂类药物具有靶向治疗的特点, 其与免疫调节剂的联合应用, 显著提升了治疗效果, 并延长了患者的生存期^[3]。首个上市的硼替佐米通过可逆地抑制26S蛋白酶体活性, 减少细胞内蛋白降解, 引起内质网应激, 破坏细胞周期、诱导凋亡, 发挥抗肿瘤作用^[4]。卡非佐米通过与20S蛋白酶体的活性位点不可逆结合, 从而抑制蛋白酶体活性而诱导肿瘤细胞凋亡^[5]。

与硼替佐米相比,卡非佐米的体外和体内蛋白酶体抑制作用时间长,对蛋白酶体的选择性更高,可有效抑制对硼替佐米耐药的骨髓瘤细胞增殖,还可减少神经毒性不良反应发生的风险^[6]。伊沙佐米与前两者相比,可口服给药,方便了患者的使用,减轻了医疗负担^[7]。

本文基于国内外公开技术审评报告和相关专利等文献信息,结合产品特点从原料药和制剂两方面对目前已上市的蛋白酶体抑制剂类化学药物(注射用硼替佐米、注射用卡非佐米和枸橼酸伊沙佐米胶囊等)药学研究中重点关注的问题进行了探讨,旨在为相关仿制药的研发提供参考。

2 原料药研究

原料药的制备是药物研究和开发的基础,是药物研发的起始阶段。原料药的仿制通常以充分解析目标化合物为基础,结合专利、国内外公开技术审评报告和指导原则要求,合理设计工艺路线,制定科学的质量控制策略,以确保成品的质量稳定和可控。硼替佐米、卡非佐米和伊沙佐米的化合物基本信息见表1。

2.1 合成工艺

硼替佐米、卡非佐米和伊沙佐米分子结构中均含有酰胺键,合成工艺可参考标准的肽化学合成法,包括偶联和脱保护工艺等^[11-14]。仿制药研发时,工艺路线与起始物料的选择可参考原研品公开专利信息,根据国际人用药品注册技术协调会(The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use,ICH)发布的Q11:原料药开发和生产(化学实体和生物技术/生物实体药物)等指导原则,结合原料药合成经验和工业生产可行性确定。

在原料药制备研究的过程中,起始物料和中间体的研究和质量控制是不可缺少的部分,质量标准的控制指标通常包括性状、鉴别、有关物质、纯度或含量等,对于必须在干燥条件下进行的反应,还建议增加

水分的控制。

有关物质研究方面,需结合工艺路线,对反应的起始物、中间体、副产物、副反应产生杂质、残留溶剂和试剂、催化剂和无机杂质等进行分析并制定合理的控制策略。对于硼替佐米、卡非佐米和伊沙佐米,由于分子结构中均含有多个手性中心,包括合成过程所用起始物料引入和产品工艺路线产生,因此质量标准中需对光学异构体杂质进行必要的控制。以卡非佐米为例,具有5个不对称中心,理论上成品中应有31个光学异构体杂质,如全部在成品中进行研究和控制,方法开发和杂质控制难度较大。可考虑采用杂质逐级研究并进行相应控制的研发策略,首先对起始物料引入的异构体杂质进行控制,并在亮氨酸、苯丙氨酸、高苯丙氨酸合成三肽的过程中对7个光学异构体杂质进行严格控制,以减少后续异构体杂质的传递,同理,对(2S)-2-氨基-4-甲基-1-[(2R)-2-甲基环氧乙烷基]-1-戊酮三氟乙酸盐中的3个光学异构体杂质进行严格控制,可进一步降低异构体杂质引入风险。此外,对于酰胺偶联反应还可能引入的二聚体杂质,建议结合工艺进行必要的分析和研究。

原料药的合成过程如存在非连续生产的情形,建议在工艺验证过程对中间体的存放稳定性进行考察,结合考察结果明确中间体的存放条件与存放时限。

2.2 结构确证

根据硼替佐米、卡非佐米和伊沙佐米化合物的分子结构特点,在结构确证中可采用元素分析、紫外可见吸收光谱、红外吸收光谱、核磁共振谱、质谱等进行平面结构的确证,并关注硼替佐米的三聚体结构和伊沙佐米枸橼酸成酯后结构确证的准确性。对于化合物的立体结构研究,可考虑采用单晶衍射的方法。此外,卡非佐米的四肽环氧化物类结构建议增加多个氨基酸组成和序列分析等的测定。

表1 硼替佐米、卡非佐米和伊沙佐米的化合物基本信息表

Table 1 Basic information of the compounds bortezomib, carfilzomib, and ixazomib

	硼替佐米 ^{[8,9]注1}	卡非佐米 ^[5]	伊沙佐米 ^[10]
化学名称	[(1R)-3-甲基-1-[[[(2S)-1-氧-3-苯基-2-[(吡嗪羧基)氨基]丙基]氨基]丁基]硼酸	(2S)-N-((S)-1-((S)-4-甲基-1-((R)-2-甲基环氧乙基-2-基)-1-氧代戊烷-2-基氨基甲酰基)-2-苯乙基)-2-((S)-2-(2-吗啉代乙酰氨基)-4-苯基丁酰胺基)-4-甲基戊酰胺	2-[(1R)-1-[[[2-[(2,5-二氯苯甲酰)氨基]乙酰基]氨基]-3-甲基丁基]-5-氧-1,3,2-二氧硼戊环-4,4-二乙酸
结构式		/	/
分子式	C ₁₉ H ₂₅ BN ₄ O ₄	C ₄₀ H ₅₇ N ₅ O ₇	C ₂₀ H ₂₃ BCl ₂ N ₂ O ₉
分子量	384.24	719.9	517.12

注1:硼替佐米分子结构为硼酸肽类化合物,说明书等公开文件中均以单体形式表述本品的化学结构,如化学名称、结构式、分子式、分子量等。但原料药通常实际存在形式为三聚体(C₅₇H₆₉B₃N₁₂O₉)。

2.3 质量研究与控制

原料药质量研究中杂质的研究为重要内容,杂质分析可以从工艺杂质、降解产物、从反应物及试剂中混入的杂质等多方面进行。工艺杂质的研究中,除包括合成中未反应完全的反应物及试剂、中间体的残留外,建议关注聚合杂质、光学异构体杂质、反应试剂与成品缩合杂质以及反应试剂间形成的杂质等副产物的研究。降解杂质建议关注硼替佐米和伊沙佐米的硼酸酯降解杂质、卡非佐米的环氧开环杂质等。致突变杂质的研究与控制策略建议参照ICH M7 指导原则,对于伊沙佐米,由于日给药剂量较低,按毒理学关注阈值(threshold of toxicological concerns, TTC)计算致突变杂质限度已高于ICH Q3A 指导原则对于杂质的控制限度要求,因此可考虑按一般杂质进行控制。

质量控制方面,原料药通常包括性状、鉴别、检查和含量测定等几个方面。此类药物的性状下除外观和溶解度外,还建议增加比旋度的测定;鉴别项下建议采用两种以上不同原理的鉴别方法;检查项下除必要的有关物质、残留溶剂、干燥失重或水分、炽灼残渣、微生物限度检查项外,还应结合对应的制剂剂型增加溶液的澄清度与颜色、溶液的酸碱度、粒度、细菌内毒素等检查^[15]。

3 制剂研究

参比制剂是仿制药及研究的关键,它是仿制药质量与疗效的标杆,用于指导仿制的处方设计、工艺优化和质量控制。注射用硼替佐米、注射用卡非佐米和枸橼酸伊沙佐米胶囊在化学仿制药参比制剂目录中均有收载,包括国内上市的原研药品和未进口原研药品。注射用硼替佐米规格为1mg和3.5mg、注射用卡非佐米规格包括10mg、30mg和60mg、枸橼酸伊沙佐米胶囊规格包括2.3mg和3mg与4mg。

3.1 处方工艺

制剂的处方设计总是与原料药的理化性质密切相关。硼替佐米和卡非佐米均为注射给药,但硼替佐米和卡非佐米在水中溶解性小,因此在处方设计与开发时建议关注辅料对主药的增溶作用,工艺研究时关注辅料加入顺序对原料溶解性的影响^[16-18]。

对于注射用硼替佐米,仿制药应与参比制剂的处方保持一致,硼替佐米活性成分在制剂中以硼酸甘露醇酯单体形式存在,因此,当硼替佐米原料药为三聚体时,原料药投料需进行相应的折算,工艺开发过程还需关注原料药粒径对配液溶解的影响。对于生产过程所用的叔丁醇需在工艺开发阶段对其用量和浓度进行研究,并在生产过程中对其挥发进行合理的控

制。此外,处方中明确本品含氮气,贮藏条件下明确了避光保存^[8],因此生产过程还需注意光照和氧气对产品稳定性的影响。由于本品生产工艺中使用了有机溶剂叔丁醇,生产所用的塑料组件系统相容性研究中提取条件的选择需与实际生产条件相关匹配。

对于注射用卡非佐米,处方中关键辅料磺丁基倍他环糊精钠应与参比制剂用量一致,并结合公开文献中参比制剂过量灌装情况^[19],以及与参比制剂模拟临床使用下可抽取药量和体积的对比制定工艺过程中合理的灌装范围。与普通注射液相比,本品生产工艺包含磺丁基倍他环糊精钠与卡非佐米的包合过程,传统通过最终溶液澄清判断配制终点的方式对于本品可能存在包合不完全的风险,可考虑在包合终点增加卡非佐米含量测定可进一步确保包合完全。

伊沙佐米与枸橼酸成酯后提高了溶解性,以前药形式进行口服给药。由于原料药对水分敏感,因此参比制剂选择与微晶纤维素、滑石粉和硬脂酸镁直接混合进行装填胶囊^[20]。仿制药处方设计和生产工艺中需特别关注水分对产品质量的影响,从辅料、生产工艺和包装贮藏等多方面加强控制。此外,本品规格较小,在处方筛选过程还需关注辅料粒度对物料混合均匀性的影响,工艺中采用适当的措施保障产品的含量均匀度符合要求。

3.2 质量研究与控制

药物的质量研究与标准的制订是药物研发的重要内容。既要考虑一般要求,又要有针对性。

注射用硼替佐米曾在美国药典论坛中公开标准草案,检查项包括性状、鉴别、溶液酸度、有关物质、含量均匀度、叔丁醇、不溶性微粒、无菌、细菌内毒素等,可供仿制药的质量研究与标准建立参考,此外结合参比制剂的公开审评信息和冻干产品特点,还需对水分、复溶时间、溶液澄清度与颜色等进行检查。关于杂质研究,本品在多种等条件下不稳定,需结合生产工艺等关注降解杂质的产生,如药典标准草案和参考文献等收载的降解杂质、醛类致突变杂质等。

注射用卡非佐米质量研究可参考相同剂型的注射用硼替佐米进行,并结合产品特点增加关键辅料磺丁基倍他环糊精钠的含量研究与控制。本品临床使用时为静脉注射的均一溶液,结合FDA和EMA已获批的包合物注射剂仿制药的相关要求,建议从以下方面考虑仿制药与参比制剂的质量对比研究:①仿制产品与参比制剂的处方组成和关键质量属性一致;②关键辅料磺丁基倍他环糊精钠的质量一致,关注各国药典收载的该辅料标准中不同测定方法(如核磁方法、毛细管电泳方法等)下取代度和平均取代度检测

结果的差异,多维度对比仿制药与参比制剂关键辅料的一致性;③采用多种不同原理方法对仿制药和参比制剂的包合物表征进行比较;④根据参比制剂说明书,模拟本品临床给药生理条件,进行包合稳定常数和体外释放的比较,并关注不同条件(如 pH、离子强度、体积等)对测定结果的影响。

枸橼酸伊沙佐米胶囊质量研究与控制应满足口服固体制剂要求,一般包括性状、鉴别、检查和含量测定等方面,检查项下参考参比制剂公开信息包括有关物质、水分、含量均匀度、溶出度和微生物限度等。本品涉及多规格,根据美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)于 2018 年公布的个药指南,2.3 mg 和 3 mg 与 4 mg 规格处方的比例相似且所有规格体外溶出相似的情况下,可基于 4 mg 规格已接受的生物等效性研究结果豁免体内研究^[21]。溶出曲线的检查方法可参考 FDA 溶出度数据库中收载的方法^[22],溶出介质的选择和溶出曲线相似性的判定应满足指导原则要求。

4 小结

本文对当前已上市的三个用于治疗多发性骨髓瘤的蛋白酶抑制剂类药物(注射用硼替佐米、注射用卡非佐米和枸橼酸伊沙佐米胶囊)的原料药和制剂研究中较为重要的研究内容进行了探讨,涵盖了原料药工艺路线选择、光学异构体杂质控制策略、难溶性原料药的制剂制备、包合物产品的药学一致性对比、小剂量药物和多规格药物的药学研究等方面内容,为同品种仿制药及同类型品种的研发具有一定的提示和参考意义。

本文仅代表作者观点,不代表药审中心观点或政策。

参考文献:

- [1] ZAVALTA - MONESTEL E, QUESADA - VILLASEÑOR R, BARRANTES - LÓPEZ M, *et al.* Advancements in the treatment of multiple myeloma [J/OL]. *Cureus*, 2024, 16 (12): e74970—e74980. 2024 - 12 - 02 [2025 - 05 - 05]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11691229/>.
- [2] METTAS S, ELSAYED A, MOORE J, *et al.* Multiple myeloma: Improved outcomes resulting from a rapidly expanding number of therapeutic options[J]. *Target Oncol*, 2025, 20(2):247—267.
- [3] ITO S. Proteasome inhibitors for the treatment of multiple myeloma [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(2):265—284.
- [4] 徐燕,邱录贵. 蛋白酶体抑制剂在多发性骨髓瘤治疗中的应用[J]. *中国肿瘤临床*, 2022, 49(20):1028—1032.
- [5] 国家药品监督管理局药品审评中心. 注射用卡非佐米 (JXHS1900150) - 说明书[EB/OL]. 2021 - 11 - 16 [2025 - 08 - 22]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=4cc393a31e25e96cb61c135c48c95b35>.
- [6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 注射用卡非佐米 (JXHS1900150) - 申请上市技术审评报告[EB/OL]. 2021 - 11 - 16 [2025 - 08 - 22]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=4cc393a31e25e96cb61c135c48c95b35>.
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 枸橼酸伊沙佐米胶囊 (JXHL1600072 - 74) 申请上市技术审评报告[EB/OL]. 2018 - 10 - 18 [2025 - 08 - 22]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=13bd2fae60fcd896e9ea024d548bfb9>.
- [8] 西安杨森. 万珂说明书[EB/OL]. 2024 - 12 - 12 [2025 - 04 - 29]. <https://www.xian-janssen.com.cn/sites/default/files/PDF/%E6%B3%A8%E5%B0%84%E7%94%A8%E7%A1%BC%E6%9B%BF%E4%BD%90%E7%B1%B3%283.5%20mg%29.pdf>.
- [9] FDA. Approved drug products: Bortezomib [EB/OL]. 2013 - 05 - 13 [2025 - 08 - 22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2003/0216021bl.pdf.
- [10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 枸橼酸伊沙佐米胶囊 (JXHL1600072 - 74) 说明书[EB/OL]. 2018 - 10 - 18 [2025 - 08 - 22]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=13bd2fae60fcd896e9ea024d548bfb9>.
- [11] 章俊麟,何伍. 化学仿制药有机杂质分析和控制实例解析[J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(11):1307—1311.
- [12] 米伦纽姆医药公司. 蛋白酶体抑制剂: 中国, CN101772507B [P]. 2012 - 12 - 12.
- [13] 欧尼斯治疗公司. 用于抑制蛋白酶体酶的化合物: 中国, CN101006098B [P]. 2014 - 10 - 29.
- [14] 普罗特奥里克斯公司. 用于抑制蛋白酶体的化合物: 中国, CN102286070B [P]. 2014 - 12 - 10.
- [15] ICH. Q6A: 质量标准: 新原料药和新药制剂的检测方法和可接受标准: 化学药物 [EB/OL]. 1999 - 10 - 06 [2025 - 08 - 22]. <https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/1/0>.
- [16] EMA. Velcade: EPAR - scientific discussion [EB/OL]. 2006 - 08 - 15 [2025 - 04 - 29]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/velcade-epar-scientific-discussion_en.pdf.
- [17] FDA. Approved drug products: Kyprolis (Carfilzomib) [EB/OL]. 2013 - 05 - 13 [2025 - 08 - 22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202714Orig1s000ChemR.pdf.
- [18] EMA. Kyprolis: EPAR - Public - assessment - report [EB/OL]. 2015 - 12 - 11 [2025 - 08 - 22]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kyprolis-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [19] PMDA. カルフィルゾミブ: 医薬品インタビューフォーム [EB/OL]. 2021 - 12 - 01 [2024 - 08 - 22]. <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch>.
- [20] EMA. Ninlaro: EPAR - public assessment report [EB/OL]. 2016 - 12 - 07 [2025 - 08 - 22]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ninlaro-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [21] FDA. Draft guidance on ixazomib citrate [EB/OL]. 2018 - 02 - 08 [2025 - 08 - 22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Ixazomibe%20citrate_oral%20capsule_NDA%20208462_RC11-17.pdf.
- [22] FDA. Dissolution methods: Ixazomib citrate [EB/OL]. 2016 - 10 - 20 [2025 - 08 - 22]. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_SearchResults.cfm.

(本文编辑:崔兰卿 收稿日期 2025 - 08 - 22)